

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: ES 2 033 577

21 Número de solicitud: 9101359

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 209/42

//A61K 31/40

A61K 31/405

12

# SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: 06.06.91

43 Fecha de publicación de la solicitud: 16.03.93

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
16.03.93

71 Solicitante/es: Inke, S.A.  
Pol. Ind. Can Pelegrí  
Sant Andreu de la Barca, Barcelona, ES

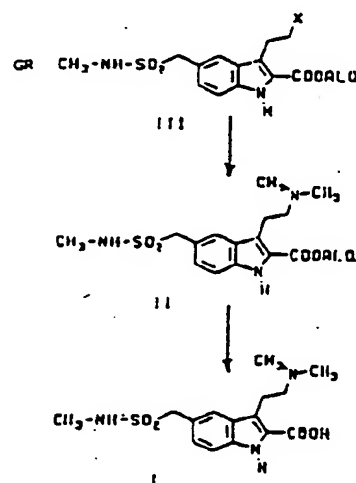
72 Inventor/es: Dalmases Barjoan, Pere;  
Marquillas Olondriz, Francisco;  
Bosch Rovira, Anna y  
Caldero Ges, José María

74 Agente: Ponti Grau, Ignacio

54 Título: Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores.

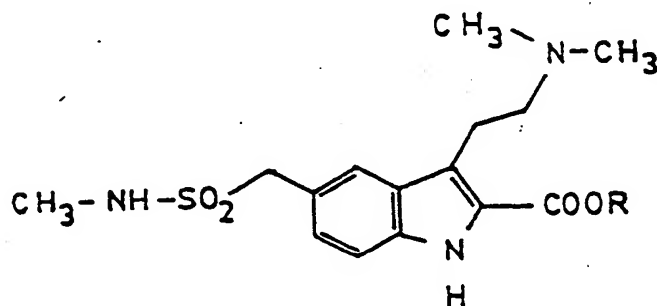
57 Resumen:  
Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino) etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores.

Consiste en hacer reaccionar compuestos de fórmula general III, donde ALQ es un grupo alquilo inferior y X es un grupo saliente, tal como halógeno, un grupo mesilo o tosilo, con dimetilamina en presencia de un disolvente adecuado, para proporcionar los dimetilaminoésteres de fórmula general II, los cuales por saponificación dan la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (I).



## DESCRIPCION

La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, compuestos que responden a la fórmula general:



donde R puede ser hidrógeno o alquilo inferior. Estos compuestos de síntesis tienen aplicación como intermedios sintéticos en la obtención de la 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida, producto que posee propiedades terapéuticas útiles en el tratamiento de la migraña.

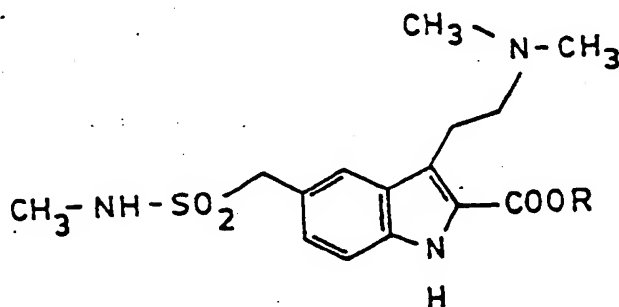
Los productos objeto de esta patente, así como los productos intermedios para su obtención, no han sido descritos anteriormente.

En la patente US 1.129.064 (1968) se describe la obtención de 2 - carboalcoxi - 3(2 - haloetil)indoles por indolización de Fischer de las correspondientes fenilhidrazonas en medio alcohólico saturado de cloruro de hidrógeno.

La obtención de fenilhidrazonas de la  $\alpha$  - ceto -  $\delta$  - valerolactona por reacción de ésta con la fenilhidrazina correspondiente se halla descrita por J. Lehmann (Arch. Pharm. 320, 22 - 29 (1987)) y también en la patente referida en el párrafo anterior.

La patente ES 523039 describe la obtención del clorhidrato de la 4 - hidrazino - N - metilbencenometanosulfonamida, producto de partida de la presente invención.

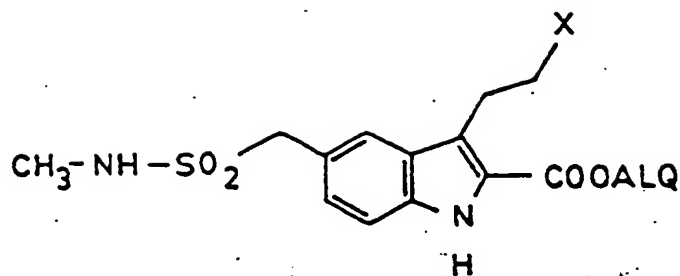
En la presente invención se describe un procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (fórmula I) y sus ésteres alquílicos inferiores de fórmula general II, donde ALQ es un grupo alquilo inferior, de preferencia metilo o etilo.



I: R = H

II: R = ALQ

Los compuestos referidos pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula general III



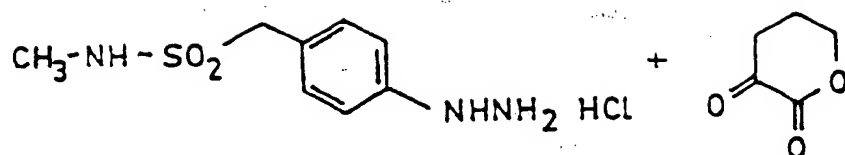
III

15 donde ALQ tiene el mismo significado que en los compuestos II y X es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo, de preferencia un grupo tosilo, por reacción de los mismos con dimetilamina en solución alcohólica a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, preferentemente a unos 75°C. Los dimetilaminoésteres II obtenidos se purifican por extracción en medio ácido acuoso y posterior alcalinización.

20 El dimetilaminoácido I se obtiene a su vez por saponificación de los dimetilaminoésteres II (ALQ = Me o Et) en un medio alcalino, por ejemplo en solución de hidróxido potásico al 5 % en etanol y a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, de preferencia a unos 75°C. El producto se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización.

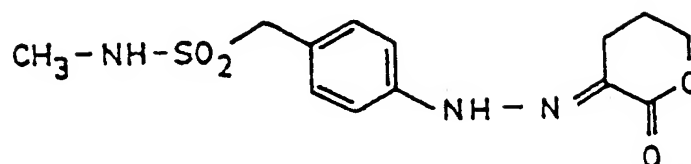
25 Los compuestos III pueden obtenerse según el esquema de síntesis siguiente:

30 (Sigue en la página siguiente)

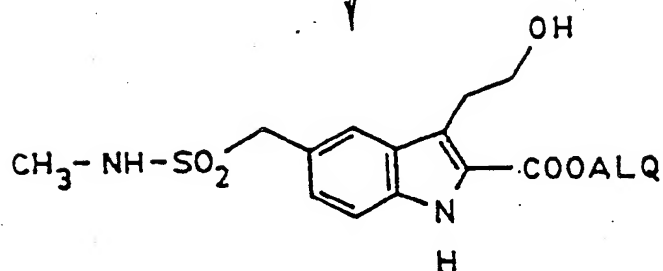


VI

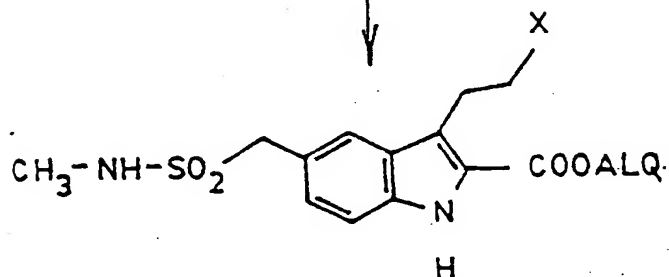
VII



V



IV (ALQ = Me o Et)



III (ALQ = Me o Et,

X = Cl, Br, J, OMs, OTs)

El clorhidrato de hidrazina VI se hace reaccionar con la  $\alpha$  - ceto -  $\delta$  - valerolactona VII en medio acuoso a 70°C y pH 2, según procedimiento descrito en la literatura (ver Antecedentes de la Invención), obteniéndose la hidrazona V, que se aísla por filtración no siendo necesaria ulterior purificación.

Los hidroxiésteres IV (por ejemplo ALQ = Me o Et) se obtienen por indolización de Fischer de la hidrazona V, seguido de transesterificación en el mismo medio de reacción. El proceso se realiza en el seno de una disolución de cloruro de hidrógeno seco en el alcohol correspondiente (por ejemplo metanol o etanol), en una concentración de ácido comprendida entre 3 N y 10 N preferentemente 9 N, en el caso del metanol y en una concentración de ácido comprendida entre 3 N y 10 N, preferentemente 5 N, en el caso del etanol. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C, preferentemente a unos 20°C. Los productos IV se aíslan por los métodos convencionales y no requieren posterior purificación.

Los compuestos III se obtienen a partir de los hidroxiésteres IV por sustitución del grupo hidróxilo por un átomo de halógeno mediante reactivos convencionales de halogenación, o por reacción del mismo con cloruro de mesilo o cloruro de tosilo. Los productos III se aíslan por los métodos convencionales.

La reacción de sustitución del grupo saliente de los compuestos III por dimetilamina transcurre en condiciones especialmente suaves en el caso de los tosيلات. Dichos compuestos se obtienen convenientemente por reacción de los hidroxiésteres IV con cloruro de tosilo en presencia de piridina como disolvente y de entre un 5 y un 10% molar respecto a IV de 4 - dimetilaminopiridina, como catalizador. La reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0°C y 50°C, preferentemente a unos 20°C.

#### Ejemplo 1:

##### Obtención de la hidrazona V

Una solución de 0,371 moles de  $\alpha$  - ceto -  $\delta$  - valerolactona, obtenida por descarboxilación de 69 g (0,371 moles) de  $\alpha$  - etoxialil -  $\gamma$  - butirolactona en 150 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N a reflujo, se añade gota a gota sobre una solución preenfriada a 5°C de 95 g (0,378 moles) de 4 - hidrazino - N - metilbencenosulfonamida clorhidrato y 19,4 g de KOH en 630 ml de agua. Acabada la adición se ajusta el pH a 2 con solución acuosa 2N de NaOH. Se calienta la mezcla a 60°C durante 15 minutos con buena agitación y seguidamente se deja llegar a temperatura ambiente. Se forma un precipitado amarillo pálido que se filtra y lava con agua. El sólido obtenido se seca a 45°C, obteniéndose 111 g (96% respecto a la hidrazina) de la hidrazona V.

Punto de fusión: 190 - 191°C

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3419, 3309, 3277, 2947, 1690, 1614, 1582, 1529, 1387, 1308, 1250, 1152, 1124, 1073, 1052, 840, 578.

RMN (DMSO - d<sub>6</sub>), ppm: 1,65 (m, 2H; protones  $\gamma$  - lactona)  
2,55 (d J=7, 3H; CH<sub>3</sub>NH - )  
3,45 (t J=7, 2H; protones  $\beta$  - lactona)  
4,10 (señal ancha, 2H; protones  $\delta$  - lactona)  
4,20 (s, 2H; - SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - )  
6,85 (q J=7, 1H; CH<sub>3</sub>NH - )  
7,30 (s, 4H; aromáticos)  
10,00 (s, 1H; - NH - N=)

Análisis elemental: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (P.M.: 311,36)

% Calculado: C, 50,15; H, 5,50; N, 13,50; S, 10,30

% Hallado: C, 50,19; H, 5,48; N, 13,53; S, 10,31

## Ejemplo 2:

Obtención de la 2 - carboxi - 3 - (2 - hidroxietil) - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (IV, ALQ = Et)

70 g (0,225 moles) de la hidrazona V se añaden sobre 700 ml de una solución agitada de cloruro de hidrógeno seco 10 N en etanol anhidro. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye con 700 ml de etanol anhidro y se deja en agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción sobre 700 g de hielo y se lleva a pH 8 - 9 con  $K_2CO_3$  sólido anhidro. Se destila el etanol a vacío y se extrae 4 veces con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 250 ml de solución acuosa saturada de sal y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el disolvente a sequedad obteniéndose 47,4 g (62%) del producto en forma de espuma. El producto crudo se purifica por filtración a través de gel de sílice, con  $Cl_2CH_2/AcOEt$  (1:1) como eluyente, seguido de recristalización de etanol/agua.

Punto de fusión: 153,3 - 155,5°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3336, 2928, 1694, 1553, 1445, 1378, 1317, 1253, 1155, 1119, 1090, 1040, 897, 846, 782, 531.

RMN (DMSO -  $d_6$ ), ppm: 1,35 (t J=7, 3H; -  $COOCH_2CH_3$ )  
2,55 (s 3H;  $CH_3NH$  - )  
3,25 (t J=7, 2H; -  $CH_2CH_2$  - OH)  
5,55 (t J=7, 2H; -  $CH_2CH_2$  - OH)  
4,29 (q J=7, 2H; -  $COOCH_2CH_3$ )  
4,31 (s, 1H; - OH)  
4,35 (s, 2H; -  $SO_2CH_2$  - )  
6,75 (señal ancha, 1H;  $CH_3NH$  - )  
7,30 (sistema AB J=8, 2H, aromáticos en C6 y C7)  
7,60 (s, 1H, protón aromático en C - 4)  
13,2 (s, 1H; NH indol)

Análisis elemental:  $C_{15}H_{20}N_2O_5S$  (P.M.: 340,39)

% Calculado: C, 52,93; H, 5,92; N, 8,23; S, 9,42

% Hallado: C, 52,97; H, 5,90; N, 8,26; S, 9,39

## Ejemplo 3:

Obtención de la 2 - carboxi - 3 - (2 - toxihoxiel) - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (III, ALQ = Et, X = OTs)

A una solución agitada de 44,4 g (0,13 moles) de IV (ALQ = Et) en 256 ml de piridina se añaden 38 g (1,5 equiv.) de cloruro de tosiho y 1,7 g (0,1 equiv.) de 4 - dimetilaminopiridina y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte sobre 1 l de HCl 3N preenfriado a 0°C. Se extrae tres veces con 400 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad obteniendo 55 g (86%) de tosilato III (ALQ = Et) como un sólido blanco, que opcionalmente puede purificarse por filtración sobre gel de sílice con  $Cl_2CH_2/AcOEt$  como eluyente.

Punto de fusión: 130 - 131°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3301, 2968, 2960, 1677, 1545, 1358, 1316, 1256, 1177, 1122, 1001, 949, 911, 783, 662, 578, 554, 533.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm: 1,30 (t J=7, 3H; -  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ )  
 2,30 (s 3H;  $\text{CH}_3\text{NH}$  - )  
 2,65 (s, 3H;  $\text{CH}_3$  - Ph -  $\text{SO}_2$  - O - )  
 3,32 (t J=8, 2H; -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  - OTs)  
 4,00 - 4,60 (señal compleja, 6H; -  $\text{SO}_2\text{CH}_2$  - ,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$  y -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  - OTs)  
 7,30 (sistema AB J=10, 4H; aromáticos del grupo tosilo)  
 7,35 (sistema AB J=8, 2H, aromáticos en C6 y C7)  
 7,52 (s, 1H, protón aromático en C4)  
 9,05 (s, 1H;  $\text{NH}$  indol)

Análisis elemental:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$  (P.M.: 494,58)

% Calculado: C, 53,43; H, 5,30; N, 5,66; S, 12,96

% Hallado: C, 53,39; H, 5,33; N, 5,61; S, 13,00

Ejemplo 4:

Obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - dimetilamino) - etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (II, ALQ = Et)

49,4 g (0,1 moles) de III (ALQ = Et, X = OTs) se disuelven en 200 ml de solución al 33% de dimetilamina en etanol. La solución se agita a temperatura ambiente durante 15 h y a continuación a reflujo durante 30 min. Se evapora el disolvente a sequedad y el residuo se disuelve en 200 ml de HCl 3N y se lava tres veces con 80 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La fase acuosa lavada se enfría, se ajusta el pH a 12 con NaOH 10 N y se extrae tres veces con 100 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . Las fases orgánicas reunidas se lavan con 100 ml de solución saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a sequedad proporcionando 30 g (82 %) de II (ALQ = Et). El producto se recrystaliza de etanol.

Punto de fusión: 153 - 155°C

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3343, 2945, 2790, 1674, 1545, 1446, 1322, 1264, 1116, 1012, 781, 736

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), ppm: 1,40 (t J=7, 3H; -  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ )  
 2,30 (s, 6H; -  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )  
 2,50 (m, 2H; -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  - N)  
 2,70 (s, 3H;  $\text{CH}_3\text{NH}$  - )  
 3,00 (m, 2H; -  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  - N)  
 4,25 (s, 2H; -  $\text{SO}_2\text{CH}_2$  - )  
 4,30 (q J=7, 2H; -  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ )  
 7,25 (s, 2H; aromáticos en C6 y C7)  
 7,55 (s, 1H, aromático en C4)  
 9,30 (s 1H;  $\text{NH}$  indol)

Análisis elemental:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (P.M.: 367,46)

% Calculado: C, 55,57; H, 6,86; N, 11,44; S, 8,72

% Hallado: C, 56,00; H, 6,90; N, 11,41; S, 8,69

## Ejemplo 5:

Obtención de la 2 - carboxi - 3[2 - (dimetilamino) - etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida (I)

- 5 14,3 g (0,04 moles) de II (ALQ = Et) se disuelven en 140 ml de solución al 5% de KOH en etanol. Se calienta a ebullición durante 5 h. Se enfría y destila el disolvente a sequedad. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se lava tres veces con 70 ml de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ . La solución acuosa se enfría a  $5^\circ\text{C}$  y se ajusta el pH a 6 con AcOH glacial. Se prosigue la agitación a  $5^\circ\text{C}$  durante una hora y se filtra el sólido precipitado, que se seca a  $45^\circ\text{C}$ . Se obtienen 12,6 g (96 %) del producto I.

Punto de fusión:  $245 - 250^\circ\text{C}$

- 15 IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 3275, 1600, 1343, 1296, 1120, 972  
 RMN (DMSO -  $d_6$ ), ppm: 2,65 (singlete ancho, 9H;  $\text{CH}_3\text{NH} -$ , y -  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ )  
 3,05 (m, 2H; -  $\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N}$ )  
 3,35 (m, 2H; -  $\text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{N}$ )  
 20 4,35 (s, 2H; -  $\text{SO}_2\text{CH}_2 -$ )  
 5,10 (singlete ancho, 1H; protón aminoácido)  
 6,85 (señal ancha, 1H;  $\text{CH}_3\text{NH} -$ )  
 7,25 (sistema AB J=8, 2H, aromáticos en C6 y C7)  
 25 7,35 (s, 1H; protón aromático en C - 4)  
 12,15 (s, 1H;  $\text{NH}$  indol)

30 Análisis elemental:  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (P.M.: 339,41)

% Calculado: C, 53,08; H, 6,24; N, 12,38; S, 9,45

35 % Hallado: C, 53,10; H, 6,28; N, 12,36; S, 9,44

40

45

50

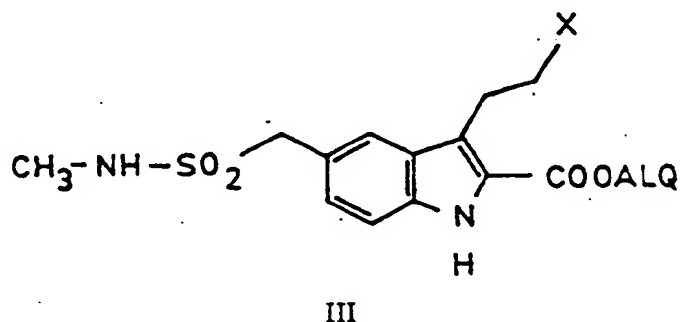
55

60

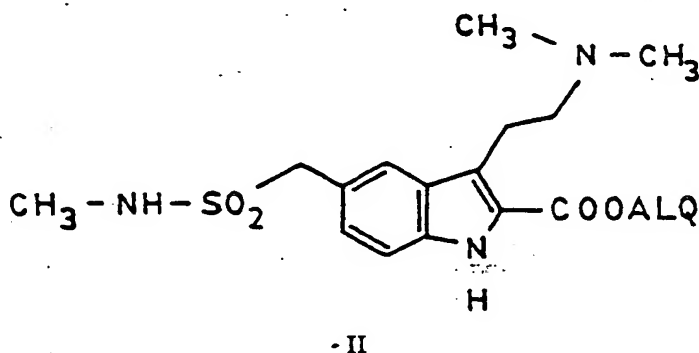


## REIVINDICACIONES

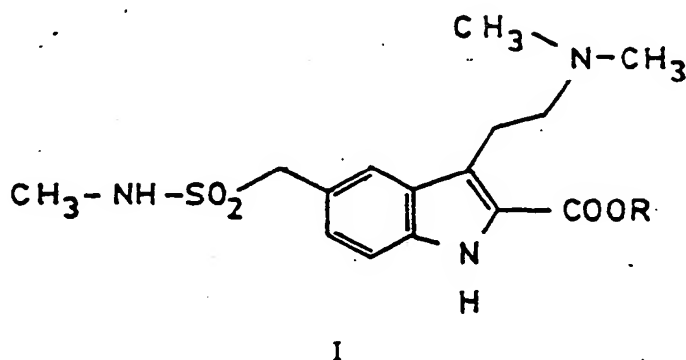
1. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, que consisten en hacer reaccionar los  
5 compuestos de fórmula general III



donde ALQ es un grupo alquilo inferior y X un grupo saliente, con dimetilamina, en presencia de un  
disolvente adecuado, para dar los compuestos dimetilaminoésteres de fórmula general II



los cuales a su vez por saponificación dan la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H -  
indol - 5 - metanosulfonamida de fórmula I



2. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H -  
indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según la reivindicación 1, caracterizado  
porque el grupo alquilo inferior es preferentemente un grupo metilo o etilo.

3. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol -  
5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado

porque el grupo saliente es un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo, de preferencia un grupo tosilo.

4. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los compuestos de fórmula general III se hacen reaccionar con solución de dimetilamina en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol, de preferencia etanol.

5. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de los compuestos III con dimetilamina se realiza a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C, preferentemente a unos 75°C.

6. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la saponificación de los dimetilaminoésteres II se realiza en solución alcohólica o hidroalcohólica de un hidróxido alcalino, de preferencia en solución etanólica al 5 % de hidróxido potásico.

7. Procedimiento para la obtención de la 2 - carboxi - 3 - [2 - (dimetilamino)etil] - N - metil - 1H - indol - 5 - metanosulfonamida y sus ésteres alquílicos inferiores, según las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la saponificación de los dimetilaminoésteres II se realiza a una temperatura comprendida entre 20°C y 100°C, preferentemente a unos 75°C.

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 033 577

⑫ N.º solicitud: 9101359

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.06.91

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 209/42 // A61K 31/40, 31/405

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US-A-3472870 (LARSEN AND GOULD) * Todo el documento *	1-7
A	GB-A-2081717 (GLAXO GROUP Ltd.) * Todo el documento *	1-7

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud.

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
18.09.92

Examinador  
M. Ojanguren Fernández

Página  
1/1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**